



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑯ **DE 44 18 097 A 1**

**DEUTSCHES  
PATENTAMT**

21 Aktenzeichen: P 44 18 097.7  
22 Anmeldetag: 24. 5. 94  
43 Offenlegungstag: 30. 11. 95

(51) Int. Cl. 6:  
**C 07 D 475/04**  
C 07 D 475/08  
C 07 D 498/18  
A 61 K 31/505  
// (C07D 498/18,  
239:00,241:00,263:00)

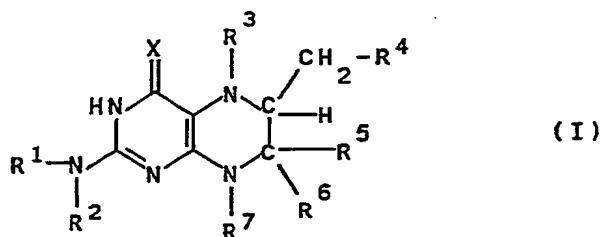
DE 4418097 A1

⑦1 Anmelder:

72) Erfinder:  
Pfleiderer, Wolfgang, Prof. Dr. Dr.hc, 78464  
Konstanz, DE; Schmidt, Harald, Dr., 97337  
Dettelbach, DE; Henning, Rainer, Dr., 65795  
Hattersheim, DE

#### 54 Verwendung von Tetrahydropteridin-Derivaten als Hemmstoffe der NO-Synthase

57 Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel I,



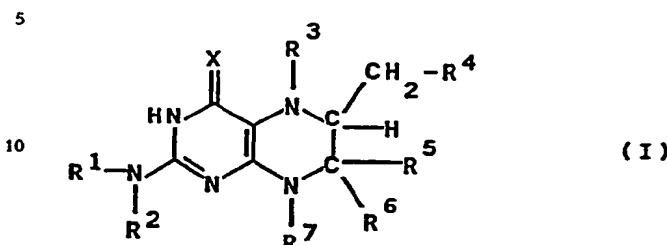
in der X für O oder NH steht und R<sup>4</sup> z. B. für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylmercapto, den Rest -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> oder den Rest -OR<sup>13</sup> steht und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, die Hemmstoffe der Stickstoffmonoxid-Synthase sind, zur Behandlung von Krankheiten, die durch einen erhöhten Stickstoffmonoxid-Spiegel bedingt sind.

DE 4418097 A1

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**  
BUNDESDRUCKEREI 10. 95 508 048/118

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I,



die aufgrund ihrer Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Stickstoffmonoxid-Produktion wertvolle Arzneimittel zur Vorbeugung und Bekämpfung von Krankheitszuständen sind, die durch einen gestörten Stickstoffmonoxid-Spiegel gekennzeichnet sind.

Stickstoffmonoxid (NO) spielt in verschiedensten physiologischen Prozessen eine bedeutende Rolle (siehe z. B. R. Henning, Nachr. Chem. Tech. Lab. 41 (1993), 413; H. H. H. W. Schmidt et al., Biochim. Biophys. Acta 1178 (1993), 153).

Es wirkt z. B. relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur und ist auf diese Weise maßgeblich an der Regulierung des Blutdrucks beteiligt, es steuert über eine Hemmung der Thrombocytenaggregation die Blutgerinnung, und es ist beispielsweise im Gehirn als Neurotransmitter in den Aufbau des Langzeitgedächtnisses involviert. In den NANC-Nerven des peripheren Nervensystems fungiert NO ebenfalls als Botenstoff. Die zelltoxische Wirkung des NO wird von Macrophagen für die Infektionsabwehr ausgenutzt.

Endogenes NO wird mit Hilfe mindestens drei verschiedener NO-Synthase-Isoenzyme aus Arginin gebildet (siehe z. B. J. F. Kerwin, Jr., M. Heller, Med. Res. Rev. 14 (1994), 23). Sie unterscheiden sich bezüglich ihrer Lokalisation im Organismus, ihrer Regulierbarkeit durch  $\text{Ca}^{2+}$ /Calmodulin sowie ihrer Induzierbarkeit durch Endotoxine und Cytokine. Die konstitutiven, calciumabhängigen NO-Synthasen finden sich beispielsweise in Endothel (Typ III) und im Gehirn (Typ I) und sind dort in die Regulation von Blutdruck und -gerinnung bzw. in Reizeleitungsprozessen involviert. Die cytokin-induzierbare, calciumunabhängige Isoform (Typ II) tritt in Macrophagen, Glattmuskelzellen und Hepatocyten auf. Sie ist in der Lage, über einen langen Zeitraum relativ große Mengen NO zu produzieren und wird für entzündliche Prozesse und die zelltoxische Aktivität der Macrophagen verantwortlich gemacht.

Ein gestörter NO-Haushalt hat schwerwiegende Erkrankungen und Schädigungen zur Folge. So führt die exzessive Bildung von NO im septischen oder hämorrhagischen Schock zu massiven pathologischen Blutdruckabfällen. Übersteigerte NO-Produktion ist an der Entstehung von Typ-1-Diabetes und Atherosklerose beteiligt und scheint auch für die glutamatinduzierte Neurotoxizität nach cerebraler Ischämie verantwortlich zu sein. Hohe NO-Konzentrationen können darüber hinaus durch Desaminierung von Cytosin zu DNA-Schädigungen führen. Beispiele für Erkrankungen, die durch einen Mangel an endogenem NO mittelbar oder unmittelbar hervorgerufen werden, sind arterieller Bluthochdruck, Störungen der Hämostase, koronare Herzkrankheit und die erektilen Dysfunktionen.

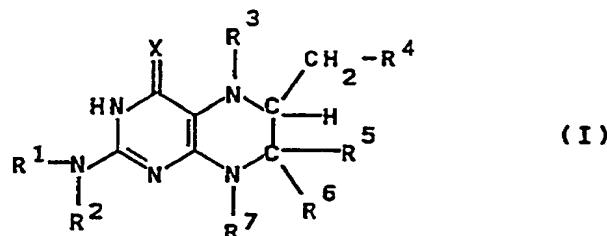
Der Ansatz, eine Modulation der NO-Produktion zur Behandlung dieser Krankheitsbilder zu verwenden, wurde bislang nur mit Hilfe von Arginin-Analoga realisiert (GB-A-2240041; WO-A-93/13055). Als weitere potentielle NO-Synthase-Hemmstoffe werden in der Literatur N-Iminoethylornithin (McCall et al., Br. J. Pharmacol. 102 (1991), 234), Aminoguanidin (T. P. Misko et al., Eur. J. Pharmacol. 233 (1993), 119; EP-A-547588) und 7-Nitroindazol (P. K. Moore et al., Br. J. Pharmacol. 108 (1993), 296) diskutiert.

Verschiedene Pteridin-Derivate kommen in der Natur vor, und auch Verwendungen von Pteridin-Derivaten als Pharma-Wirkstoffe sind beschrieben. So betrifft die EP-B-108 890 den Einsatz von Pteridin-Derivaten zur Behandlung von Krankheiten, die auf einen Katecholamin-Mangel zurückgehen, wie etwa der Parkinson'schen Krankheit, und die Anwendung von Pteridinen zur Behandlung der Phenylketonurie (siehe auch E. C. Bigham et al., Chemistry and Biology of Pteridines (1986), S. 111, Walter de Gruyter & Co., Berlin, New York); dazu gehören auch bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X für Sauerstoff steht und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>7</sup> gleichzeitig für Wasserstoff stehen. Die Wirkung des natürlich vorkommenden 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterins und von Analoga dieser Substanz auf die NO-Produktion wurde z. B. von Kwon et al. (J. Biol. Chem. 264 (1989), 2049) oder Giovanelli et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88 (1991), 7091) untersucht. Danach stimuliert Tetrahydrobiopterin die NO-Produktion und ist ein Cofaktor der NO-Synthasen. Eine Stimulation der NO-Produktion wurde auch für das 7,8-Dihydrobiopterin gefunden. Nach Overfeld et al. (Br. J. Pharmacol. 107 (1992), 1008) kann 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin aber auch hemmend auf die NO-Produktion wirken. Der Effekt ist konzentrationsabhängig.

Über eine Erhöhung der NO-Synthase-Aktivität durch 6-Methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin berichten Hevel und Marletta (Biochemistry 31 (1992), 7160). Von Giovanelli et al. (loc. cit.) wurde diese nur bei höheren Konzentrationen beobachtet. Verschiedene andere Pterin-Derivate zeigten in diesen Untersuchungen keine signifikanten Effekte.

Überraschend wurde nun gefunden, daß Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I insbesondere hemmend die endogene NO-Produktion modulieren und somit als Arzneimittel bei Krankheiten geeignet sind, die durch einen überhöhten NO-Spiegel charakterisiert sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel I,



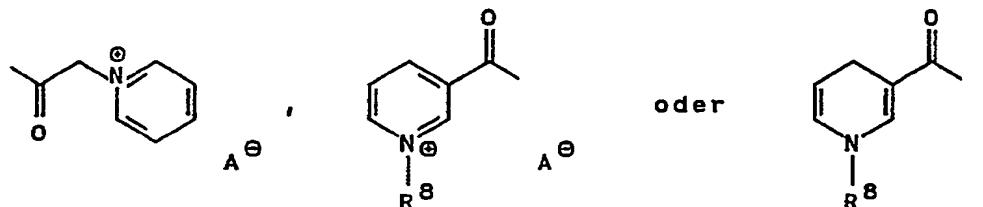
in der

X für O oder NH steht;

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl, (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, Nicotinoyl oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl steht;

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, Benzoyl, Nicotinoyl, einen der Reste



20 den Rest R<sup>9</sup>NH—CO—, den Rest R<sup>9</sup>NH—CS— oder Benzyloxycarbonyl steht;

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkylmercapto, den Rest —S(O)<sub>m</sub>R<sup>10</sup>, wobei m für die Zahlen 1 oder 2 steht, den Rest —NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> oder den Rest —OR<sup>13</sup> steht oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen für die Gruppierung —CO—O— stehen, wobei deren Carbonyl-C-Atom an die 5-Position des Pteridinmoleküls gebunden ist;

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen;

R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;

R<sup>8</sup> für (C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>)-Alkyl oder Benzyl steht;

R<sup>9</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)-Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Benzoyl steht;

R<sup>10</sup> für Methyl steht;

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen;

R<sup>13</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>)-Alkyl, 2-Methoxyethyl, Phenyl, 3-Phenylpropyl, 3-Cyclohexylpropyl, (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, Hydroxyacetyl, unsubstituiertes oder im Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes 2-Amino-(C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>)-alkanoyl oder ((C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>)-Alkoxy)carbonyl steht;

45 A<sup>⊖</sup> für ein pharmakologisch verträgliches Anion steht; und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, die durch einen erhöhen Stickstoffmonoxid-Spiegel bedingt sind.

Alkylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie in anderen Gruppen, beispielsweise in Alkoxy-, Alkylmercapto-, Alkoxy carbonyl- oder Alkanoylgruppen auftreten. Beispiele für Alkylgruppen, die in den erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen der allgemeinen Formel als solche, also als (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-, (C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)- oder (C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>)-Alkyl, oder in anderen Gruppen auftreten können, sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl. Beispiele speziell für (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl sind Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, n-Valeroyl, 3-Methyl-n-butyryl oder 2,2-Dimethylpropionyl. Beispiele für (C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>)-Alkoxy sind Methoxy und Ethoxy. Beispiele für unsubstituierte oder im Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes 2-Amino-(C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>)-alkanoyl sind die entsprechenden Reste der Aminosäuren Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Norvalin, Norleucin, Phenylglycin oder Phenylalanin.

Beispiele für Säuren der Formel HA, deren Anion in den erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen der allgemeinen Formel I vorliegen kann, sind Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Iodwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Benzoësäure, Milchsäure, Weinsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure. A<sup>⊖</sup> kann aber auch für ein Anion einer anderen unter pharmakologischen und pharmazeutischen Aspekten geeigneten anorganischen oder organischen Säuren stehen und kann, wenn die Verbindung der allgemeinen Formel I in Form eines Säureadditionssalzes vorliegt, mit dem durch diese Salzbildung eingebrachten Anion übereinstimmen oder sich davon unterscheiden.

65 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in verschiedenen tautomeren Formen und in verschiedenen stereoisomeren Formen vorliegen. Die vorliegende Erfindung umfaßt nicht nur die Verwendung aller tautomeren Formen, sondern auch die aller stereoisomeren Formen, also z. B. die von reinen Enantiomeren, von

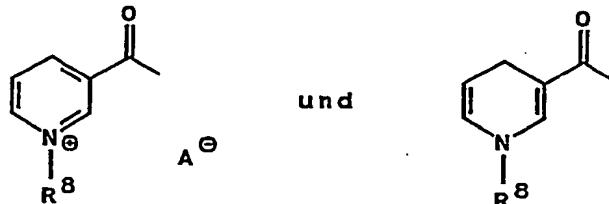
Enantiomerengemischen und Racematen, von reinen Diastereomeren und Diastereomerengemischen oder von cis/trans-Isomeren.

X steht bevorzugt für Sauerstoff.

Bevorzugt stehen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleichzeitig für Wasserstoff oder gleichzeitig für Methyl, oder es steht R<sup>2</sup> für Wasserstoff und gleichzeitig R<sup>1</sup> für (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, insbesondere Acetyl, i-Butyryl oder Pivaloyl, oder für Nicotinoyl oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl. Besonders bevorzugt stehen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleichzeitig für Wasserstoff.

R<sup>3</sup> steht bevorzugt für Wasserstoff oder einen Acylrest oder einen (Thio-)Carbamoylrest. Als Acylreste sind (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, insbesondere Formyl, Acetyl und Pivaloyl, sowie Nicotinoyl und die Reste

10



20

bevorzugt, wobei R<sup>8</sup> bevorzugt für Methyl, n-Octyl oder Benzyl steht; in den Carbamoylresten R<sup>9</sup>NH—CO— steht R<sup>9</sup> bevorzugt für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkyl, insbesondere tert-Butyl, sowie Cyclohexyl und Phenyl, in den Thiocarbamoylresten R<sup>9</sup>NH—CS— steht R<sup>9</sup> bevorzugt für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkyl, insbesondere Methyl und Ethyl, sowie für Phenyl und Benzoyl. Besonders bevorzugt steht R<sup>3</sup> für Wasserstoff, den Nicotinoylrest oder einen von letzterem durch Alkylierung oder Benzylierung am Nicotinoylstickstoff abgeleiteten 3-Pyridinocarbonylrest oder einen in der 1-Position des Pyridinrings alkylierten oder benzylisierten 1,4-Dihydro-3-pyridylcarbonylrest.

R<sup>4</sup> steht bevorzugt für Wasserstoff oder den Rest —OR<sup>13</sup>. Steht R<sup>4</sup> für Wasserstoff, so ist es besonders bevorzugt, wenn R<sup>3</sup> gleichzeitig für einen Acylrest oder einen (Thio-)Carbamoylrest steht.

30

R<sup>7</sup> steht bevorzugt für Wasserstoff.

R<sup>13</sup> steht bevorzugt für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>)-Alkyl oder einen Acylrest, insbesondere (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl oder unsubstituiertes oder im Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes 2-Amino-(C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>)-alkanoyl. Besonders bevorzugt steht R<sup>13</sup> für (C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, speziell Acetyl. Steht R<sup>13</sup> für (C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>)-Alkyl, so sind n-Alkylreste sowie i-Propyl, i-Butyl und tert-Butyl bevorzugt.

35

Bevorzugt erfundengemäß zu verwendende Verbindungen der allgemeinen Formel I sind weiterhin diejenigen, in denen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleichzeitig für Wasserstoff stehen und R<sup>4</sup> für eine Aminogruppe, eine Methylaminogruppe, eine Dimethylaminogruppe, eine (C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>)-Alkyloxygruppe oder eine Acetoxygruppe steht.

40

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bekannt und können nach oder analog zu bekannten Verfahren hergestellt werden. Bekannte Synthesemethoden für Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I sind z. B. die Methode von Gabriel-Isay oder die Taylor-Methode (siehe z. B. D. J. Brown, Fused Pyrimidines III, Pteridines (E. C. Taylor und A. Weissberger (Ed.), Wiley & Sons, New York)). Im einzelnen ist die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I z. B. beschrieben in der EP-A-108 890, in der Dissertationsschrift von Hermann Michael Traub (Dissertation der Universität Konstanz, Deutschland (1987)), oder in J. Med. Chem. 30 (1987), 40.

45

Die erfundengemäß zu verwendenden Verbindungen der allgemeinen Formel I können mit anorganischen oder organischen Säuren Salze bilden. Geeignete Säuren für die Bildung pharmakologisch annehmbarer Säureadditionssalze sind beispielsweise: Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Naphthalindisulfonsäuren, insbesondere Naphthalindisulfonsäure(1,5), Phosphor-, Salpeter-, Schwefel-, Oxal-, Milch-, Wein-, Essig-, Salicyl-, Benzoe-, Ameisen-, Propion-, Pivalin-, Diethylessig-, Malon-, Bernstein-, Pimelin-, Fumar-, Malein-, Apfel-, Sulfamin-, Phenylpropion-, Glucon-, Ascorbin-, Isonicotin-, Methansulfon-, p-Toluolsulfon-, Zitronen- oder Adipinsäure. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können ein oder mehrere, z. B. zwei oder drei, insbesondere zwei, Säureäquivalente addieren. Die Säureadditionssalze können wie üblich durch Vereinigung der Komponenten, zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel, hergestellt werden. Durch Anionenaustausch können Säureadditionssalze ineinander überführt werden. A<sup>⊖</sup> kann ebenso für ein Anion einer der genannten Säuren stehen. Verbindungen der allgemeinen Formel I, die saure Gruppen enthalten, können mit anorganischen oder organischen Basen Salze bilden. Beispielsweise für solche Salze sind z. B. Alkalimetallsalze, insbesondere Natrium- und Kaliumsalze, oder Ammoniumsalze, insbesondere solche mit organischen Resten am Ammoniumstickstoff.

50

Die Hemmung der NO-Freisetzung durch die Erfindungen der allgemeinen Formel I kann durch einen Aktivitätsassay bestimmt werden, der auf Arbeiten von Bredt und Snyder sowie Schmidt et al. basiert (s. D. S. Bredt und S. S. Snyder, Isolation of nitric oxide synthase, a calmodulin-requiring enzyme, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (1990), 682; H. H. H. W. Schmidt et al., Purification of a soluble isoform of guanylyl cyclase-activating factor synthase, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88 (1991), 365). Hierbei wird für gereinigte NO-Synthase (NOS) das bei der NO-Bildung anfallende Coprodukt L-Citrullin quantitativ erfaßt. Dies geschieht durch den Einsatz von <sup>3</sup>H-radiomarkiertem L-Arginin als Substrat der Enzymreaktion, das zu <sup>3</sup>H-L-Citrullin und NO umgesetzt wird. Nach Beendigung der Enzyminkubation wird entstandenes L-Citrullin von unverbrauchtem L-Arginin mittels Ionenaustauschchromatographie aus dem Reaktionsgemisch entfernt; die durch Flüssigkeitsszintillationsmes-

sung ermittelte  $^3\text{H}$ -Aktivität entspricht dann der Menge an L-Citrullin. Einzelheiten der Durchführung sind weiter unten angegeben.

Krankheiten, die durch einen erhöhten NO-Spiegel entstehen und die somit erfundungsgemäß mit den Verbindungen der allgemeinen Formel I behandelt werden können bzw. denen mit diesen vorgebeugt werden kann, sind insbesondere pathologische Blutdruckabfälle, wie sie beim septischen oder hämorrhagischen Schock, bei der Tumor- bzw. Krebstherapie mit Cytokinen oder bei der Leberzirrhose auftreten. Des weiteren entzündliche Erkrankungen, wie rheumatoide Arthritis und insbesondere Colitis ulcerosa, sowie Insulin-abhängiger Diabetes mellitus und Transplantat-Abstoßungsreaktionen.

Aber auch die folgenden Erkrankungen stehen im Zusammenhang mit einer gesteigerten Produktion von Stickstoffmonoxid und können erfundungsgemäß behandelt bzw. vorgebeugt werden. Im Bereich Herz-Kreislauf sind dies Arteriosklerose, postischämische Gewebebeschäden und Infarktschäden, Reperfusionschäden, Myokarditis auf der Grundlage einer Coxsackie-Virus-Infektion und Kardiomyopathie; im Bereich Nervensystem/Zentrales Nervensystem Neuritiden unterschiedlicher Ätiogenese (Neuritisformen), Enzephalomyelitiden, virale neurodegenerative Erkrankungen, Morbus Alzheimer, Hyperalgesie, Epilepsie und Migräne; im Bereich Niere akutes Nierenversagen sowie Nephritiden unterschiedlicher Ätiogenese, speziell Glomerulonephritis.

Außerdem sind auch Behandlungen im Bereich des Magens und des Uterus/der Plazenta sowie eine Beeinflussung der Motilität der Spermien Anwendungsgebiete für die Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre pharmakologisch annehmbaren Salze können als Hilfsstoffe in biochemischen und pharmakologischen Untersuchungen in der Forschung und in Diagnoseverfahren eingesetzt werden, und sie können am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Heilmittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden, die eine enterale oder parenterale Anwendung gestatten und die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines Salzes davon, neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Zusatzstoffen, enthalten.

Die Heilmittel können oral, z. B. in Form von Pillen, Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatinekapseln, Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen oder Aerosolmischungen verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch rektal, z. B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z. B. in Form von Injektionslösungen oder Infusionslösungen, oder perkutan, z. B. in Form von Salben oder Tinkturen, erfolgen.

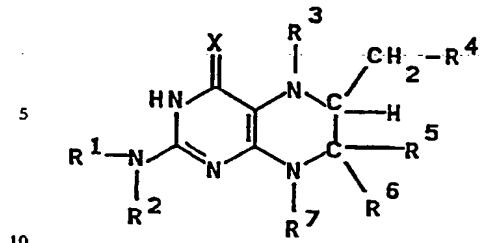
Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirk- und Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie z. B. Füllstoffe, Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-, Geschmacks- oder Aromatisierungs-Mittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, sowie Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch zwei oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihrer pharmakologisch annehmbaren Salze und noch andere therapeutisch wirksame Stoffe enthalten.

Derartige andere therapeutisch wirksame Substanzen sind beispielsweise:  $\beta$ -Rezeptorenblocker, wie z. B. Propranolol, Pindolol, Metoprolol; Vasodilatatoren, wie z. B. Carbocromen; Beruhigungsmittel, wie z. B. Barbitursäurederivate, 1,4-Benzodiazepine und Meprobamat; Diuretica, wie z. B. Chlorothiazid; das Herz tonisierende Mittel, wie z. B. Digitalispräparate; blutdrucksenkende Mittel, wie z. B. Hydralazin, Dihydralazin, Ramipril, Prazosin, Clonidin, Rauwolfia-Alkaloide; Mittel, die den Fettsäurespiegel im Blut senken, wie z. B. Bezafibrat, Fenofibrat; Mittel für die Thromboseprophylaxe, wie z. B. Phenprocoumon; entzündungshemmende Substanzen, wie etwa Corticosteroide, Salicylate oder Propionsäurederivate, wie beispielsweise Ibuprofen; Antibiotika, wie z. B. Penicilline oder Cephalosporine; NO-Donoren, wie z. B. organische Nitrate oder Sydnonimine oder Furoxane.

Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen ist bei oraler Verabreichung pro menschlichem Individuum eine Tagesdosis von etwa 0,5 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 20 mg, angemessen. Auch bei anderen Applikationsformen liegt die Tagesdosis, in ähnlichen Mengenbereichen, d. h. im allgemeinen ebenfalls bei 0,5 bis 100 mg/Mensch. Die Tagesdosis kann in mehrere, z. B. 2 bis 4, Teilverabreichungen aufgeteilt werden.

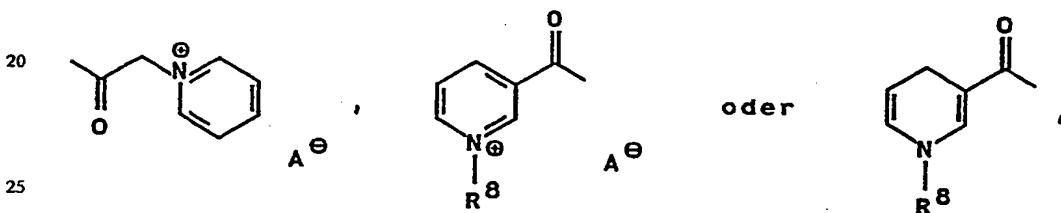
Zur Herstellung der pharmazeutischen Präparate können pharmazeutisch inerte anorganische oder organische Trägerstoffe verwendet werden. Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatinekapseln kann man z. B. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatinekapseln und Suppositorien sind z. B. Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich z. B. Wasser, Saccharose, Invertzucker, Glukose, Polyole etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Injektionslösungen eignen sich z. B. Wasser, Alkohole, Glyzerin, Polyole oder pflanzliche Öle.

Für verschiedene Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I sind bisher keine pharmakologischen Wirkungen oder medizinischen Verwendungen bekannt gewesen. Für solche Verbindungen gibt die vorliegende Erfindung die erste medizinische Indikation an. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Pteridin-Derivate allgemeinen Formel I.



(I)

15 in der  
 X für O oder NH steht;  
 R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl, (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, Nicotinoyl oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl steht;  
 R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;  
 R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, Benzoyl, Nicotinoyl, einen der Reste



30 den Rest R NH—CO—, den Rest R<sup>9</sup>NH—CS— oder Benzyloxycarbonyl steht;  
 R<sup>4</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkylmercapto, den Rest —S(O)<sub>m</sub>R<sup>10</sup>, wobei m für die Zahlen 1 oder 2 steht, den Rest —NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> oder den Rest —OR<sup>13</sup> steht oder  
 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen für die Gruppierung —CO—O— stehen, wobei deren Carbonyl-C-Atom an die 5-Position des Pteridinmoleküls gebunden ist;  
 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen;  
 R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;  
 R<sup>8</sup> für (C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>)-Alkyl oder Benzyl steht;  
 R<sup>9</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)-Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Benzoyl steht;  
 R<sup>10</sup> für Methyl steht;  
 R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen;  
 R<sup>13</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>)-Alkyl, 2-Methoxyethyl, Phenyl, 3-Phenylpropyl, 3-Cyclohexylpropyl, (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, Hydroxyacetyl, unsubstituiertes oder im Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes 2-Amino-(C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>)-alkanoyl oder ((C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>)-Alkoxy)carbonyl steht;  
 A<sup>⊖</sup> für ein pharmakologisch verträgliches Anion steht; und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch verträglichen Salze, wobei aber, wenn X für Sauerstoff steht, mindestens einer der Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>7</sup> eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, als pharmakologische Wirkstoffe. Für bevorzugte solche 45 Pteridin-Derivate gilt das oben Gesagte entsprechend.

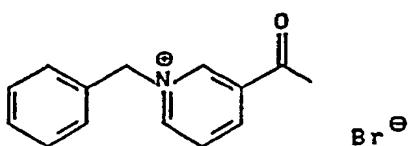
45 Die folgenden Beispiele geben Verbindungen der allgemeinen Formel I an, die erfindungsgemäß eingesetzt werden können. In der Rubrik "Salz" ist angegeben, welche Säuremenge und welche Menge Kristallwasser gegebenenfalls pro Mol in den Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel I vorlagen. In den Beispielen werden folgende Abkürzungen verwendet:

50 Me = Methyl  
 Et = Ethyl  
 iPr = Isopropyl  
 iBu = Isobutyl  
 tBu = tert-Butyl  
 55 Ph = Phenyl  
 Py = 3-Pyridyl

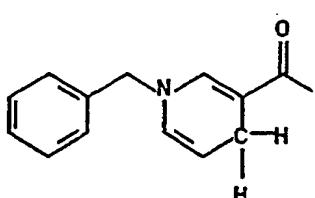
60

65

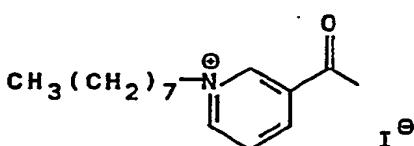
5  
R<sup>a</sup> =



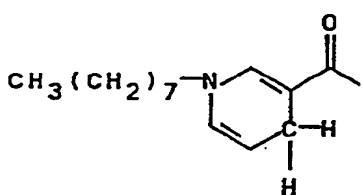
10  
R<sup>b</sup> =



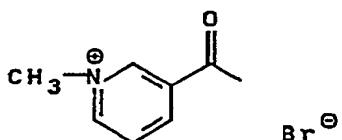
15  
R<sup>c</sup> =



20  
R<sup>d</sup> =



25  
R<sup>e</sup> =



30  
Beispiel 1

35  
X = O, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>5</sup> = Me, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = H,  
R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = H.

40  
Beispiel 2

45  
X = O, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = Me,  
R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = H.

50  
Beispiel 3

55  
X = O, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = Me,  
R<sup>3</sup> = CHO, R<sup>4</sup> = H.

60  
Beispiel 4

65  
X = O, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>5</sup> = Me, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = Me,

$R^3 = CHO, R^4 = H.$

Beispiel 5

5  $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = CONH_2, R^4 = H,$   
Salz:  $0,5H_2O$ , Schmp.  $257^\circ C$ .

Beispiel 6

10  $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = CSNHMe, R^4 = H,$   
Salz:  $1,5H_2O$ , Schmp.  $195^\circ C$ .

15  $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = CSNHPh, R^4 = H,$   
Salz:  $2H_2O$ , Schmp.  $239^\circ C$ .

20  $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = CSNHet, R^4 = H,$   
Salz:  $2H_2O$  Schmp.  $202^\circ C$ .

Beispiel 8

25  $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = CSNHet, R^4 = H,$   
Salz:  $2H_2O$  Schmp.  $202^\circ C$ .

Beispiel 9

30  $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = CSNHCOPh, R^4 = H,$   
Salz:  $0,5 H_2O$ , Schmp.  $229^\circ C$ .

Beispiel 10

35  $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = CONHPh, R^4 = H,$   
Salz:  $1H_2O$ , Schmp.  $197^\circ C$  (Zers.).

Beispiel 11

40  $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = CONHtBu, R^4 = H,$   
Salz:  $1H_2O$ , Schmp.  $260^\circ C$  (Zers.).

45  $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = CONH-Cyclohexyl, R^4 = H,$   
Salz:  $1H_2O$ , Schmp.  $242^\circ C$ .

Beispiel 13

50  $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = COPh, R^4 = H,$   
Schmp.  $> 320^\circ C$ .

Beispiel 14

55  $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = COPy, R^4 = H,$   
Schmp.  $295^\circ C$ .

Beispiel 15

60  $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = COR^a, R^4 = H,$   
Salz:  $0,5H_2O$ , Schmp.  $275^\circ C$ .

## Beispiel 16

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = COR^b, R^4 = H,$   
 Schmp. 255°C.

5

## Beispiel 17

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = COR^b, R^4 = H,$   
 Salz:  $1H_2O$ , Schmp. 232°C.

10

## Beispiel 18

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = COR^c, R^4 = H,$   
 Salz:  $0,5H_2O$ , Schmp. 180°C.

15

## Beispiel 19

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = COPy, R^4 = H,$   
 Salz:  $1H_2O$ , Schmp. 265–270°C.

20

## Beispiel 20

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = COR^c, R^4 = H,$   
 Schmp. 206–208°C.

25

## Beispiel 21

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = COR^d, R^4 = H,$   
 Schmp. > 200°C (Zers.).

30

## Beispiel 22

$X = O, R^1 = COiPr, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = H,$   
 $R^7 = H, R^3 = COPy, R^4 = H,$   
 Schmp. > 300°C.

40

## Beispiel 23

$X = O, R^1 = COPy, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = H,$   
 $R^7 = H, R^3 = COPy, R^4 = H,$   
 Schmp. 325°C.

45

## Beispiel 24

$X = O, R^1 = Me, R^2 = Me, R^5 = Me, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = H,$   
 Salz:  $2HCl$ , Schmp. > 300°C.

50

## Beispiel 25

$X = O, R^1 = Me, R^2 = Me, R^5 = Me, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = COPy, R^4 = H,$   
 Schmp. 315°C (Zers.).

60

## Beispiel 26

$X = O, R^1 = Me, R^2 = Me, R^5 = Me, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = COR^e, R^4 = H,$   
 Schmp. 238–240°C.

65

## Beispiel 27

5  $X = O, R^1 = Me, R^2 = Me, R^5 = Me, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = COR^a, R^4 = H,$   
 Salz:  $0,5H_2O$  Schmp.  $271^\circ C$ .

## Beispiel 28

10  $X = O, R^1 = COR^e, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = H,$   
 $R^7 = H, R^3 = COR^e, R^4 = H,$   
 Schmp.  $250^\circ C$  (Zers.).

## Beispiel 29

15  $X = O, R^1 = COiPr, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = H,$   
 $R^7 = H, R^3 = COR^a, R^4 = H,$   
 Salz:  $0,5 H_2O$ , Schmp.  $251^\circ C$ .

## Beispiel 30

20  $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = OH$ , Salz:  $2HCl + 0,5H_2O$ , Schmp.  $238 - 240^\circ C$  (Zers.).

## Beispiel 31

25  $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = COPh, R^4 = OH,$   
 Schmp.  $246^\circ C$  (Zers.).

30 Beispiel 32

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = Me,$   
 $R^3 = H, R^4 = OH.$

35 Beispiel 33

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = Me,$   
 $R^3 = CHO, R^4 = OH.$

40 Beispiel 34

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = Me,$   
 $R^3 = COMe, R^4 = OH.$

45 Beispiel 35

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = OMe,$   
 Salz:  $2HCl$ , Schmp.  $170^\circ C$  (Zers.).

50 Beispiel 36

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = OEt,$   
 Salz:  $2HCl$ , Schmp.  $165^\circ C$  (Zers.).

## Beispiel 37

60  $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = OiPr,$   
 Salz:  $2HCl$ , Schmp.  $219 - 221^\circ C$  (Zers.).

## Beispiel 38

65  $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = OiBu,$   
 Salz:  $2HCl + 0,5H_2O$ , Schmp.  $232 - 234^\circ C$  (Zers.).

## Beispiel 39

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = O-n\text{-Butyl}.$

5

## Beispiel 40

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = O\text{t}Bu.$

10

## Beispiel 41

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = O-n\text{-Pentyl}.$

15

## Beispiel 42

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = O-n\text{-Octyl}.$

20

## Beispiel 43

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = O-n\text{-Decyl},$   
 Salz:  $2HCl$  Schmp.  $180^\circ C.$

25

## Beispiel 44

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = OCH_2CH_2OMe,$   
 Salz:  $2HCl$ , Schmp.  $221-222^\circ C.$

30

## Beispiel 45

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = OPh,$   
 Salz:  $2HCl + 0,25H_2O$ , Schmp.  $254-256^\circ C$  (Zers.).

35

## Beispiel 46

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = Me, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = OH.$

40

## Beispiel 47

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = Me, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = OMe.$

45

## Beispiel 48

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = Me, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = OEt.$

50

## Beispiel 49

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = Me, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = O-n\text{-Propyl}.$

55

## Beispiel 50

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = Me, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = OiPr.$

60

## Beispiel 51

$X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = Me, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = O-n\text{-Pentyl}.$

65

## Beispiel 52

5       $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = Me, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = O-n\text{-Octyl}.$

## Beispiel 53

10      $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = Me, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = O-CH_2CH_2CH(CH_3)_2.$

## Beispiel 54

15      $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = Me, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = O-(CH_2)_3Ph.$

## Beispiel 55

20      $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = Me, R^6 = Me, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = O-(CH_2)_3-Cyclohexyl.$

## Beispiel 56

25      $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = Me,$   
 $R^3 = CHO, R^4 = OCHO.$

## Beispiel 57

30      $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = OCOMe,$   
 $Salz: H_2SO_4 + 0,25H_2O, Schmp. 230-232^\circ C.$

## Beispiel 58

35      $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = Me,$   
 $R^3 = COMe, R^4 = OCOMe.$

## Beispiel 59

40      $X = O, R^1 = COMe, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H,$   
 $R^7 = H, R^3 = CH_2Ph, R^4 = OCOMe.$

## Beispiel 60

45      $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = OCOCH_2OH,$   
 $Salz: H_2SO_4, Schmp. 220^\circ C (Zers.).$

## Beispiel 61

50      $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = COtBu, R^4 = OCOTBu.$

## Beispiel 62

55      $X = O, R^1 = COtBu, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H,$   
 $R^7 = H, R^3 = COOCH_2Ph, R^4 = OCOTBu.$

## Beispiel 63

60      $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = OCOOEt,$   
 $Salz: H_2SO_4, Schmp. 214^\circ C.$

## Beispiel 64

65      $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = OCOCH(Me)(NH_2)(L),$   
 $Salz: 1,5H_2SO_4 + 0,25H_2O, Schmp. 214^\circ C (Zers.).$

## Beispiel 65

$X = O$ ,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^5 = H$ ,  $R^6 = H$ ,  $R^7 = H$ ,  
 $R^3 = H$ ,  $R^4 = OCOCH(iPr)(NH_2)(L)$ ,  
 Salz:  $1,5H_2SO_4 + H_2O$ , Schmp.  $190^\circ C$  (Zers.).

5

## Beispiel 66

$X = O$ ,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^5 = H$ ,  $R^6 = H$ ,  $R^7 = H$ ,  
 $R^3 = H$ ,  $R^4 = OCOCH(CH_2Ph)(NH_2)(DL)$ ,  
 Salz:  $2HCl + 0,5H_2O$ , Schmp.  $205^\circ C$  (Zers.).

10

## Beispiel 67

$X = O$ ,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^5 = H$ ,  $R^6 = H$ ,  $R^7 = H$ ,  
 $R^3 = Et$ ,  $R^4 = SMe$ ,  
 Salz:  $2HCl + 2/3H_2O$ , Schmp.  $195 - 196^\circ C$  (Zers.).

15

## Beispiel 68

$X = O$ ,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^5 = H$ ,  $R^6 = H$ ,  $R^7 = H$ ,  
 $R^3 = H$ ,  $R^4 = S(O)_2Me$ ,  
 Salz:  $2HCl$ , Schmp.  $252 - 253^\circ C$ .

20

## Beispiel 69

$X = O$ ,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^5 = H$ ,  $R^6 = H$ ,  $R^7 = H$ ,  
 $R^3 = H$ ,  $R^4 = NH_2$ ,  
 Salz:  $3HCl$ , Schmp.  $264 - 265^\circ C$  (Zers.).

25

## Beispiel 70

$X = O$ ,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^5 = H$ ,  $R^6 = H$ ,  $R^7 = H$ ,  
 $R^3 = H$ ,  $R^4 = NHMe$ ,  
 Salz:  $3HCl$ , Schmp.  $273 - 274^\circ C$  (Zers.).

30

35

## Beispiel 71

$X = O$ ,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^5 = H$ ,  $R^6 = H$ ,  $R^7 = H$ ,  
 $R^3 = H$ ,  $R^4 = NMe_2$ ,  
 Salz:  $3HCl + 0,5H_2O$ , Schmp.  $224 - 225^\circ C$ .

40

## Beispiel 72

$X = NH$ ,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^5 = H$ ,  $R^6 = H$ ,  $R^7 = H$ ,  
 $R^3 = H$ ,  $R^4 = OH$ .

45

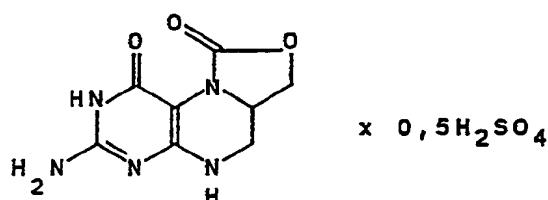
## Beispiel 73

$X = NH$ ,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^5 = H$ ,  $R^6 = H$ ,  $R^7 = H$ ,  
 $R^3 = H$ ,  $R^4 = OEt$ ,  
 Salz:  $3HCl$ , Schmp.  $130^\circ C$  (Zers.).

50

55

## Verbindung der Formel



60

65

Schmp. &gt; 350°C.

## Beispiel 75

5  $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = S\text{Et}.$

## Beispiel 76

10  $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = S-\text{n-Propyl}.$

## Beispiel 77

15  $X = O, R^1 = H, R^2 = H, R^5 = H, R^6 = H, R^7 = H,$   
 $R^3 = H, R^4 = S-\text{n-Butyl}.$

## Messung der Hemmung der Aktivität gereinigter Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS)

20 Bei diesem Aktivitätsassay wird das bei der Bildung von NO durch gereinigte NOS anfallende Koprodukt L-Citrullin quantitativ erfaßt. Als Substrat der Enzymreaktion wird  $^3\text{H}$ -radiomarkiertes L-Arginin eingesetzt, das zu  $^3\text{H}$ -L-Citrullin und NO umgesetzt wird. Nach Beendigung der Enzyminkubation wird entstandenes L-Citrullin von unverbrauchtem L-Arginin mittels Ionenaustauschchromatographie aus dem Reaktionsgemisch entfernt; die durch Flüssigkeitsszintillation gemessene  $^3\text{H}$ -Aktivität entspricht dann der Menge an L-Citrullin,

25 die ein direktes Maß für die Aktivität der NOS ist.  
 Das Grundmedium für die Durchführung der Enzymreaktion ist TE-Puffer (Triethanolamin, EDTA, pH 7,0). Das Endvolumen jeder Inkubation beträgt 100  $\mu\text{l}$ . Das Reaktionsgemisch wird erhalten, indem die folgenden 6 Komponenten auf Eis gemischt werden:

30 1. "REA-Mix" (pH 7,0), der Triethanolamin, Calciumchlorid, Magnesiumchlorid, EDTA, L-Arginin, Calmodulin und Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD) enthält;  
 2. frisch zubereitete Stammlösung von  $\beta$ -Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat, reduzierte Form (NADPH);  
 3. (6R)-5,6,7,8-Tetrahydro-L-Biopterin-Dihydrochlorid-Stammlösung ( $\text{BH}_4$ ) oder — für Versuche ohne  $\text{BH}_4$  — statt dessen TE-Puffer;  
 35 4. gereinigte NO-Synthase aus Schweinekleinhirn oder aus Schweineleber;  
 5. L-[2,3,4,5, $^3\text{H}$ ]-Arginin-Hydrochlorid-Stammlösung (1,5-2,6 TBq/mmol);  
 6. zu testende Substanz.

40 Die finalen Konzentrationen der Komponenten im Inkubationsvolumen von 100  $\mu\text{l}$  sind:  
 Triethanolamin 50 mM, EDTA 0,5 mM,  $\text{CaCl}_2$  226  $\mu\text{M}$ ,  $\text{MgCl}_2$  477  $\mu\text{M}$ , L-Arginin 50  $\mu\text{M}$ , Calmodulin 0,5  $\mu\text{M}$ , FAD 5  $\mu\text{M}$ , NADPH 1 mM,  $\text{BH}_4$  (wenn zugesetzt) 2  $\mu\text{M}$ , zu testende Substanz 100  $\mu\text{M}$ . Nach dem Mischen der Komponenten auf Eis wird der Reaktionsansatz sofort in einem Wasserbad bei 37°C für 15 Minuten inkubiert. Nach dieser Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von 900  $\mu\text{l}$  eiskaltem "Stoppuffer" (20 mM Natriumacetat, 2 mM EDTA, pH 5,5) abgestoppt und der Ansatz (Gesamtvolumen jetzt 1,0 ml) auf Eis gestellt. Zur Abtrennung des nicht umgesetzten  $^3\text{H}$ -L-Arginins wird das Gemisch auf eine Ionenaustauschersäule mit 0,8 ml Dowex AG 50 WX-8 (100–200 mesh) gegeben, die zuvor mit 2 ml Stopfuffer gespült und äquilibriert wurde. Nach dem Auftragen der Probe wird die Säule zweimal mit je 1 ml Wasser eluiert. Der Durchlauf der Probe und das Eluat werden in Szintillationsgefäßchen aufgefangen und gereinigt (Gesamtvolumen 3 ml). Zu den 3 ml wässriger Meßlösung werden 9 ml Szintillator-Lösung gegeben und die homogene Mischung wird in einem Flüssigszintillationszähler Tricarb 2500 TR (Packard) 1 Minute pro Probe gemessen. Die mit der zu testenden Substanz gefundene Aktivität wird in Prozent der Aktivität der Kontrolle angegeben. Jede Substanz wird in einer Konzentration von 100  $\mu\text{M}$  in Anwesenheit von 2  $\mu\text{M}$  Tetrahydrobiopterin auf antagonistische Wirkung sowie in Abwesenheit von Tetrahydrobiopterin auf agonistische Wirkung auf die NOS getestet. Alle Inkubationen werden in Triplikaten angesetzt. Jeder Versuch wird dreimal mit verschiedenen Enzympräparationen wiederholt. Einige Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle angegeben.

60

65

Verbindung des Beispiels	Enzym aus	Citrullin-Bildung (% der Kontrolle)
-----------------------------	-----------	--

57	Schweinehirn	66,3
69	Schweinehirn	52,3
70	Schweinehirn	42,5
71	Schweinehirn	46,2
74	Schweinehirn	42,6

5

10

15

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungsformen.

## Beispiel A

Gelatineweichkapseln, enthaltend 100 mg Wirkstoff pro Kapsel:

	pro Kapsel
Wirkstoff	100 mg
aus Kokosfett fraktioniertes Triglycerid-Gemisch	400 mg
Kapselinhalt	500 mg

25

30

## Beispiel B

Injectiönlösung, enthaltend 2,0 mg Wirkstoff pro ml:

	pro ml
Wirkstoff	2,0 mg
Polyethylenglycol 400	5,0 mg
Natriumchlorid	2,7 mg
Wasser zu Injektionszwecken	ad 1 ml

35

40

45

## Beispiel C

Emulsion, enthaltend 60 mg Wirkstoff pro 5 ml:

	pro 100 ml Emulsion
Wirkstoff	1,2 g
Neutralöl	q.s.
Natriumcarboxymethylcellulose	0,6 g
Polyoxyethylen-stearat	q.s.
Glycerin rein	0,2 bis 2,0 g
Geschmacksstoff	q.s.
Wasser (entsalzt oder destilliert)	ad 100 ml

50

55

60

65

## Beispiel D

Rektale Arzneiform, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Suppositorium:

5                   **Wirkstoff**  
**Suppositoriengrundmasse**

**pro Suppositorium**  
**40 mg**  
**ad 2 g**

## Beispiel E

10   Tabletten, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Tablette:

15                   **Wirkstoff**  
**Lactose**  
**Maisstärke**  
**lösliche Stärke**  
**Magnesiumstearat**

**pro Tablette**  
**40 mg**  
**600 mg**  
**300 mg**  
**20 mg**  
**40 mg**  
**1000 mg**

## Beispiel F

Dragees, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro Dragee:

30                   **Wirkstoff**  
**Maisstärke**  
**Lactose**  
**sec. Calciumphosphat**  
**lösliche Stärke**  
**Magnesiumstearat**  
**kolloidale Kieselsäure**

**pro Dragee**  
**50 mg**  
**100 mg**  
**60 mg**  
**30 mg**  
**5 mg**  
**10 mg**  
**5 mg**  
**260 mg**

## Beispiel G

50   Für die Herstellung des Inhalts von Hartgelatinekapseln eignen sich die folgenden Rezepturen:

55                   a) **Wirkstoff**  
**Maisstärke**

**100 mg**  
**300 mg**

**400 mg**

60                   b) **Wirkstoff**  
**Milchzucker**  
**Maisstärke**

**140 mg**  
**180 mg**  
**180 mg**  
**500 mg**

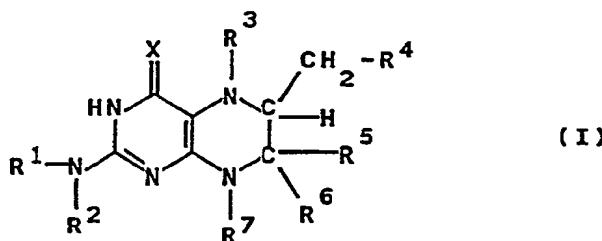
## Beispiel H

Tropfen können nach folgender Rezeptur hergestellt werden (100 mg Wirkstoff in 1 ml = 20 Tropfen):

Wirkstoff	10	g	5
Benzoesäuremethylester	0,07	g	
Benzoesäureethylester	0,03	g	10
Ethanol 96 %ig	5	ml	
entmineralisiertes Wasser	ad 100	ml	

## Patentansprüche

## 1. Verwendung von Pteridin-Derivaten der allgemeinen Formel I,



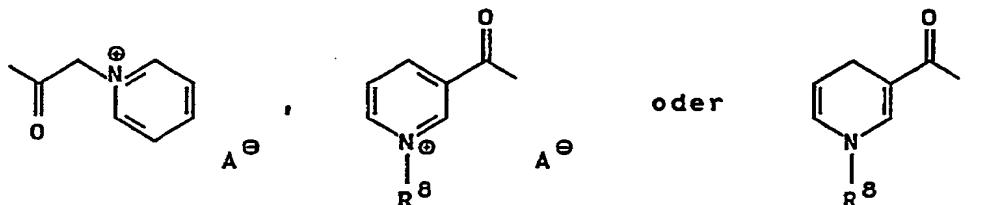
in der

X für O oder NH steht;

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl, (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, Nicotinoyl oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl steht;

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, Benzoyl, Nicotinoyl, einen der Reste



den Rest R<sup>9</sup>NH—CO—, den Rest R<sup>9</sup>NH—CS— oder Benzyloxycarbonyl steht;

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)-Alkylmercapto, den Rest —S(O)<sub>m</sub>R<sup>10</sup>, wobei m für die Zahlen 1 oder 2 steht, den Rest —NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> oder den Rest —OR<sup>13</sup> steht oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen für die Gruppierung —CO—O— stehen, wobei deren Carbonyl-C-Atom an die 5-Position des Pteridinmoleküls gebunden ist;

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen;

R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht;

R<sup>8</sup> für (C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>)-Alkyl oder Benzyl steht;

R<sup>9</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)-Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Benzoyl steht;

R<sup>10</sup> für Methyl steht;

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen;

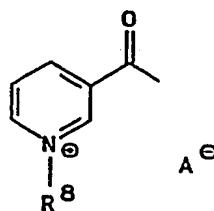
R<sup>13</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>)-Alkyl, 2-Methoxyethyl, Phenyl, 3-Phenylpropyl, 3-Cyclohexylpropyl, (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, Hydroxyacetyl, unsubstituiertes oder im Alkyteil durch einen Phenylrest substituiertes 2-Amino-(C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>)-alkanoyl oder ((C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>)-Alkoxy)carbonyl steht;

A<sup>⊖</sup> für ein pharmakologisch verträgliches Anion steht; und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, die durch einen erhöhen Stickstoffmonoxid-Spiegel bedingt sind.

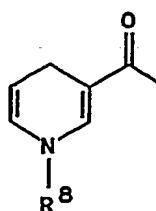
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X für Sauerstoff steht.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>3</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, Nicotinoyl, einen der Reste

5



und



10

oder für  $R^9NH-CO-$  oder  $R^9NH-CS-$  steht.

4. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^4$  für Wasserstoff oder den Rest  $-OR^{13}$  steht, wobei bevorzugt  $R^{13}$  für  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl oder  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyl steht.

15

5. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung pathologischer Blutdruckabfälle, insbesondere beim septischen Schock und der Krebstherapie mit Cytokinen.

20

6. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeutung von entzündlichen Erkrankungen, insbesondere Colitis ulcerosa.

25

7. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung von Infarktschäden und/oder Reperfusionschäden.

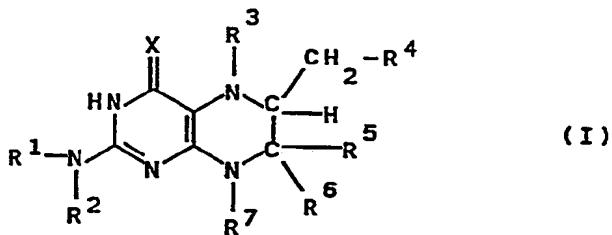
8. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung von Transplantat-Abstoßungsreaktionen.

30

9. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen des Nervensystems aus der Reihe Morbus Alzheimer, Epilepsie und Migräne.

10. Pteridin-Derivate der allgemeinen Formel I,

35



40

in der

X für O oder NH steht;

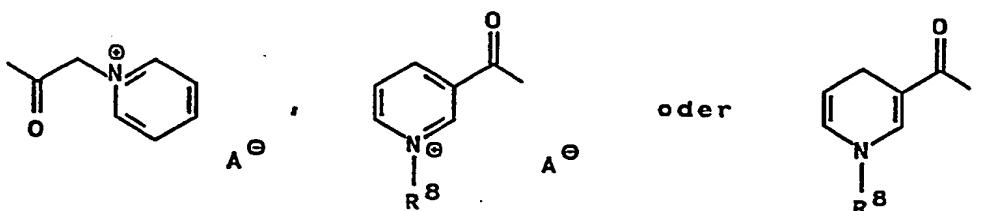
$R^1$  für Wasserstoff, Methyl,  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyl, Nicotinoyl oder (1-Methyl-3-pyridinio)carbonyl steht;

$R^2$  für Wasserstoff oder Methyl steht;

$R^3$  für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Benzyl,  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyl, Benzoyl, Nicotinoyl, einen der Reste

45

50



55

den Rest  $R^9NH-CO-$ , den Rest  $R^9NH-CS-$  oder Benzyloxycarbonyl steht;

$R^4$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkylmercapto, den Rest  $-S(O)_mR^{10}$ , wobei m für die Zahlen 1 oder 2 steht, den Rest  $-NR^{11}R^{12}$  oder den Rest  $-OR^{13}$  steht oder

$R^3$  und  $R^4$  zusammen für die Gruppierung  $-CO-O-$  stehen, wobei deren Carbonyl-C-Atom an die 5-Position des Pteridinmoleküls gebunden ist;

$R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen;

$R^7$  für Wasserstoff oder Methyl steht;

$R^8$  für  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl oder Benzyl steht;

$R^9$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Benzoyl steht;

$R^{10}$  für Methyl steht;

$R^{11}$  und  $R^{12}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen;

$R^{13}$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl, 2-Methoxyethyl, Phenyl, 3-Phenylpropyl, 3-Cyclohexylpropyl,  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyl, Hydroxyacetyl, unsubstituiertes oder im Alkylteil durch einen Phenylrest substituiertes 2-Amino- $(C_2-C_6)$ -alkanoyl oder  $((C_1-C_2)$ -Alkoxy)carbonyl steht;

$A^\ominus$  für ein pharmakologisch verträgliches Anion steht;  
und ihrer tautomeren Formen sowie ihrer pharmakologisch verträglichen Salze, wobei aber, wenn X für  
Sauerstoff steht, mindestens einer der Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^7$  eine andere Bedeutung als Wasser-  
stoff hat, als pharmakologische Wirkstoffe.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**- Leerseite -**